

## · 论著 ·

## B 超联合肿瘤标志物对卵巢黏液性肿瘤恶变的预测价值研究

嵇梦颖, 李雨荆, 陈醒, 戴辉华\*, 孙莹\*

**【摘要】 背景** 卵巢黏液性肿瘤 (MOT) 根据病理结果可分为良性如黏液性囊腺瘤 (MCA)、交界性如交界性黏液性肿瘤 (MBT) 及恶性如黏液性囊腺癌 (MC), 术前常难以区分, 最终确诊需依靠手术病理, 术前鉴别诊断较为困难, 提高术前诊断效能对于医生的诊断及患者治疗方案的选择尤为重要。**目的** 探讨 MOT 恶变的高危因素, 评估 B 超联合肿瘤标志物对 MOT 恶变的预测价值。**方法** 选取 2010—2020 年在南京医科大学第一附属医院行手术治疗的 414 例 MOT 患者为研究对象, 根据术后病理分为三组: MCA 组 305 例, MBT 组 79 例和 MC 组 30 例。收集患者的年龄、临床症状、B 超表现 (卵巢肿瘤大小、性质、是否有乳头、是否可探及血流信号、是否为多房肿瘤) 及血清肿瘤标志物 [癌胚抗原 (CEA)、糖类抗原 125 (CA125)、糖类抗原 199 (CA199)、糖类抗原 724 (CA724)] 和 D-二聚体水平。应用多因素 Logistic 回归分析探讨 MOT 恶变的危险因素, 采用受试者工作特征曲线 (ROC 曲线) 评估 B 超联合肿瘤标志物对 MOT 恶变的预测价值, 并计算 ROC 曲线下面积 (AUC) 及其 95%CI。**结果** 三组患者 B 超表现及血清学指标比较, 差异均有统计学意义 ( $P<0.05$ )。多因素 Logistic 回归分析结果显示, MOT 患者卵巢肿瘤最大径  $\geq 10$  cm [ $OR=1.947$ , 95%CI (1.066, 3.556),  $P=0.030$ ], 肿瘤内有实性成分 [ $OR=9.862$ , 95%CI (4.465, 21.782),  $P<0.001$ ], 乳头 [ $OR=2.320$ , 95%CI (1.100, 4.893),  $P=0.027$ ], 血流信号 [ $OR=2.289$ , 95%CI (1.104, 4.747),  $P=0.026$ ], 肿瘤表现为多房 [ $OR=5.722$ , 95%CI (3.034, 10.789),  $P<0.001$ ] 及 CA125  $\geq 35.0$  U/ml [ $OR=4.307$ , 95%CI (1.963, 9.452),  $P<0.001$ ]、CA199  $\geq 39.0$  U/ml [ $OR=2.227$ , 95%CI (1.030, 4.816),  $P=0.042$ ] 是 MOT 恶变的独立危险因素。B 超联合肿瘤标志物预测 MOT 恶变的 AUC 为 0.868 [95%CI (0.825, 0.912),  $P<0.001$ ], 最佳截断值为 0.354, 灵敏度为 72.5%, 特异度为 90.8%。**结论** 当卵巢肿瘤最大径  $\geq 10$  cm, B 超提示肿瘤内有实性成分、乳头、血流信号, 肿瘤表现为多房及患者 CA125  $\geq 35.0$  U/ml、CA199  $\geq 39.0$  U/ml 时, 需警惕 MOT 恶变的可能; B 超联合肿瘤标志物对 MOT 恶变有一定的预测价值。

**【关键词】** 卵巢肿瘤; 生物标记; 肿瘤; 卵巢黏液性肿瘤; 卵巢交界性黏液性肿瘤; 黏液性囊腺癌; 超声检查; CA-125 抗原

**【中图分类号】** R 742.1 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0113

**【引用本文】** 嵇梦颖, 李雨荆, 陈醒, 等. B 超联合肿瘤标志物对卵巢黏液性肿瘤恶变的预测价值研究 [J]. 中国全科医学, 2023. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0113. [www.chinagp.net]

JI M Y, LI Y J, CHEN X, et al. Prediction value of B-ultrasound with tumor markers for malignant transformation of mucinous ovarian tumors [J]. Chinese General Practice, 2023. [Epub ahead of print].

## Prediction Value of B-ultrasound with Tumor Markers for Malignant Transformation of Mucinous Ovarian Tumors

Ji Mengying, Li Yujing, Chen Xing, Dai Huihua\*, Sun Ying\*

Department of Gynecology, the First Affiliated Hospital with Nanjing Medical University, Nanjing 210036, China

\*Corresponding authors: DAI Huihua, Chief physician; E-mail: daihuihua65@163.com

SUN Ying, Attending physician; E-mail: 15996312979@163.com

**【Abstract】 Background** Mucinous ovarian tumors (MOT) can be divided into three types: benign [such as mucinous cystadenoma (MCA)], borderline [such as mucinous borderline tumor (MBT)], and malignant [such as mucinous cystadenocarcinoma (MC)]. It is difficult to differentiate between the types preoperatively, and the final diagnosis

基金项目: 江苏省卫生健康委科研面上项目 (M2022078); 江苏省妇幼健康科研项目 (F201921); 南京医科大学第一附属医院国家自然科学基金青年基金培育计划 (PY2021003); 2019 年江苏省高层次创新创业人才引进计划 (“双创计划”) 项目 (“双创博士”类)

210036 江苏省南京市, 南京医科大学第一附属医院妇科

\*通信作者: 戴辉华, 主任医师; E-mail: daihuihua65@163.com 孙莹, 主治医师; E-mail: 15996312979@163.com

本文数字出版日期: 2023-04-13

depends on surgical pathology. So how to reduce the difficulty in making a preoperative differential diagnosis, and improve the preoperative diagnostic accuracy is particularly important for doctors to make a diagnosis and for patients to choose a treatment option. **Objective** To explore the high-risk factors associated with malignant transformation of MOT, and to evaluate the predictive value of B-ultrasound combined with tumor markers for malignant transformation of MOT. **Methods** Retrospective observational study selected surgery-treated 414 women with a histologically confirmed MCA ( $n=305$ ), MBT ( $n=79$ ) and MC ( $n=30$ ) from the First Affiliated Hospital with Nanjing Medical University during 2010 to 2020. Patients' data, including age, clinical symptoms, sonographic data (tumor size, properties, papilla-shaped protuberance on the cystic wall, blood flow signals, multilocular) and serum tumor markers [carcinoembryonic antigen (CEA), carbohydrate antigen 125 (CA125), carbohydrate antigen 199 (CA199), carbohydrate antigen 724 (CA724)] and D-dimer were collected. Multivariate Logistic regression analysis was used to explore the risk factors of malignant transformation of MOT. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the predictive value of B-ultrasound with tumor markers for malignant transformation of MOT, and the area under the curve (AUC) with the corresponding 95%CI were calculated. **Results** There were statistically significant differences in B-ultrasound manifestations and serological indicators among the three groups ( $P<0.05$ ). Maximum diameter of the ovarian tumor  $\geq 10$  cm [ $OR=1.947$ , 95%CI (1.066, 3.556),  $P=0.030$ ], solid tumor components [ $OR=9.862$ , 95%CI (4.465, 21.782),  $P<0.001$ ], papilla-shaped protuberance on the cystic wall [ $OR=2.320$ , 95%CI (1.100, 4.893),  $P=0.027$ ], blood flow signals [ $OR=2.289$ , 95%CI (1.104, 4.747),  $P=0.026$ ], multilocular morphology [ $OR=5.722$ , 95%CI (3.034, 10.789),  $P<0.001$ ], CA125  $\geq 35.0$  U/ml [ $OR=4.307$ , 95%CI (1.963, 9.452),  $P<0.001$ ] and CA199  $\geq 39.0$  U/ml [ $OR=2.227$ , 95%CI (1.030, 4.816),  $P=0.042$ ] were independently associated with increased malignant tendency of MOT. The optimal cut-off value of B-ultrasound with tumor markers [AUC=0.868, 95%CI (0.912, 0.825),  $P<0.001$ ] in predicting the malignant transformation of MOT was 0.354, with 72.5% sensitivity and 90.8% specificity. **Conclusion** It is need to consider the possibility of malignant transformation of MOT when a patient is found with an ovarian tumor with maximum diameter  $\geq 10$  cm with solid components, papilla-shaped protuberance on the cystic wall, blood flow signals, and multilocular morphology, as well as serum CA125  $\geq 35.0$  U/ml and CA199  $\geq 39.0$  U/ml. B-ultrasound with tumor markers may partially predict the malignant transformation of MOT.

**【Key words】** Ovarian neoplasms; Biomarkers, tumor; Mucinous ovarian tumor; Mucinous borderline tumor; Mucinous cystadenocarcinoma; Ultrasonography; CA-125 antigen

卵巢黏液性肿瘤 (mucinous ovarian tumors, MOT) 是常见的卵巢上皮性肿瘤之一, 约占所有卵巢原发性肿瘤的15%。根据《女性生殖器官肿瘤学分类(2014版)》<sup>[1]</sup> 中的定义分为黏液性囊腺瘤 (mucinous cystadenoma, MCA) / 腺纤维瘤 (mucinous adenofibroma, MA)、交界性黏液性肿瘤 (mucinous borderline tumor, MBT) / 非典型增殖性黏液性肿瘤 (atypical proliferative mucinous tumor, APMT)、黏液性囊腺癌 (mucinous cystadenocarcinoma, MC)。MCA、MA 属于良性 MOT; MBT、APMT 虽不属恶性肿瘤, 但因组织学上表现为轻度核异型性和细胞增殖且缺乏间质浸润的异质病变, 其生物学行为介于恶性肿瘤和良性肿瘤之间, 在临床诊疗过程中对 MBT、APMT 的诊出及治疗需引起重视; MC 作为恶性肿瘤, 其生物学行为、分子机制等与其他卵巢上皮性癌表现地不尽相同, 临床工作中需制订更具针对性的治疗方案。以上3种病理成分可存在同一肿瘤组织中, 即 MOT 的异质性。MOT 患者的治疗方式以手术为主, 手术方式依据患者的年龄、病理分期而决定。因 MOT 的异质性较高, MOT 的术中快速病理诊断敏感性较低<sup>[2]</sup>, 手术方式的选择难度增加, 手术范围不足

可致二次手术或短期内复发, 手术范围过大致患者失去生育功能、生活质量下降。

目前应用于卵巢癌诊断的肿瘤标志物包括癌胚抗原 (CEA)、糖类抗原 125 (CA125)、糖类抗原 199 (CA199)、糖类抗原 724 (CA724) 等。CEA 是由 GOLD 等<sup>[3]</sup> 在 1965 年首次从结肠癌和胚胎组织中提取出, 广泛应用于胃肠道恶性肿瘤的诊治, 后被证实其他疾病, 如胰腺炎、肝硬化、卵巢癌中也可见升高<sup>[4]</sup>; CA125 目前广泛应用于卵巢癌的诊断、疗效评价与预后监测, 敏感度较高<sup>[5]</sup>; CA199 是胰腺、肠、胃肿瘤的选择指标, 在卵巢癌上皮组织中有较高的表达<sup>[6]</sup>; CA724 作为广谱肿瘤抗原, 其在卵巢癌诊出中也发挥重要作用<sup>[7]</sup>。恶性肿瘤患者血清中 D-二聚体水平升高, 本研究将 D-二聚体 (DD2) 纳入危险因素分析。本研究回顾性分析 MOT 患者的临床特征、B 超表现及血清学指标, 探讨 MOT 恶变的危险因素, 评估 B 超联合肿瘤标志物对 MOT 恶变的预测价值, 以期对 MOT 患者提供更为合理可靠的诊断和治疗方案。

## 1 材料和方法

1.1 观察对象 选取 2010—2020 年在南京医科大学第

一附属医院行手术治疗的414例MOT患者为研究对象,根据术后病理分为三组:MCA组305例,MBT组79例和MC组30例。纳入标准:(1)术后病理确诊为MOT;(2)临床资料齐全。排除标准:(1)合并子宫内膜异位症及其他生殖系统恶性肿瘤的患者;(2)合并阑尾、胃肠等黏液性肿瘤病史的患者。本研究已获得南京医科大学第一附属医院伦理委员会审批并取得患者知情同意(伦理审查号:2022-SRFA-486)。

1.2 研究方法 收集并详细记录414例MOT患者的临床病理资料,包括(1)一般资料:年龄、既往是否有附件手术史等;(2)临床症状:腹痛、腹胀、尿频、腹部扪及包块、月经异常等;(3)B超表现:卵巢肿瘤大小、性质、是否有乳头、是否可探及血流信号、是否为多房肿瘤等;(4)血清学指标:术前患者血清CEA、CA125、CA199、CA724及DD2水平。结合既往研究结果<sup>[8]</sup>及我院检测仪器水准,将CEA≥4.7 μg/L、CA125≥35.0 U/ml、CA724≥6.9 U/ml、CA199≥39.0 U/ml、DD2≥0.55 U/ml定义为水平升高。

1.3 统计学方法 采用SPSS 23.0软件进行统计学分析。经正态性检验符合正态分布的计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,三组间比较采用单因素方差分析;计数资料以相对数表示,三组间比较采用 $\chi^2$ 检验或趋势 $\chi^2$ 检验。应用多因素Logistic回归分析探讨MOT恶变的危险因素,采用受试者工作特征曲线(ROC曲线)评估B超联合肿瘤标志物对MOT恶变的预测价值,并计算ROC曲线下面积(AUC)及其95%CI。以P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组患者的临床特征 MCA组、MBT组、MC组患者的平均年龄分别为(40.3±17.2)岁、(43.9±19.3)岁、(42.0±19.5)岁,组间比较差异无统计学意义(F=1.342, P=0.262);MCA组、MBT组、MC组患者既往有一侧附件手术史的分别为15例(4.9%)、9例(11.4%)、1例(3.3%),组间比较差异无统计学意义( $\chi^2=3.066$ , P=0.169)。大多数MOT患者都因体检首次发现卵巢肿瘤,少数患者因卵巢肿瘤增大引起腹痛、腹胀、尿频等压迫症状,见表1。

2.2 三组患者的B超表现及血清学指标 三组患者B超表现及血清学指标比较,差异均有统计学意义(P<0.05);MCA患者中卵巢肿瘤最大径≥10 cm、B超提示肿瘤内有实性成分以及血清CA199≥39.0 U/ml、DD2≥0.55 U/ml的比例明显小于MBT及MC患者(P均<0.01)。MBT患者较MCA患者B超更易表现为多房、内含乳头及有血流信号(P<0.05)。较MCA及MBT患者,MC患者中血清CEA≥4.7 μg/L、CA724≥6.9 U/ml的比例明显升高(P<0.001)。血清CA125≥35.0 U/ml的比例在3组间均有显著性差异(P<0.001);且随着恶性程度增加,患者中CA125≥35.0 U/ml的比例增加( $\chi^2$ 趋势=75.346, P<0.001)。结果如表2所示。

2.3 MOT恶变危险因素的多因素Logistic回归分析 因MBT有一定的恶性潜能,组织学上有一定的核分裂象及异形性,本研究将MBT与MC合并为非良性MOT,将MCA作为良性MOT,以患者是否为良性MOT(赋值:良性=0,非良性=1)为因变量,以B超表现(卵巢肿瘤最大径≥10 cm, B超提示肿瘤内有实性成分、有乳头、

表1 三组患者的临床症状[n(%)]  
Table 1 Clinical features of three groups

组别	例数	因体检首次发现	腹痛	腹部增大	腹胀	尿频	腹部扪及包块	异常出血
MCA组	305	226 (74.1)	39 (12.8)	12 (3.9)	14 (4.6)	4 (1.3)	7 (2.3)	3 (1.0)
MBT组	79	39 (49.4)	18 (22.8)	5 (6.3)	11 (13.9)	1 (1.3)	0	5 (6.3)
MC组	30	12 (40.0)	5 (16.7)	5 (16.7)	5 (16.7)	0	2 (6.7)	1 (3.3)
合计	414	277 (66.9)	62 (15.0)	22 (5.3)	30 (7.2)	5 (1.2)	9 (2.2)	9 (2.2)

注:MCA=卵巢黏液性囊腺瘤,MBT=交界性卵巢黏液性肿瘤,MC=卵巢黏液性癌。

表2 三组患者的B超表现及血清学指标[n(%)]  
Table 2 B-mode ultrasound manifestations and levels of serum tumor markers between three groups

组别	例数	B超表现					血清学指标				
		卵巢肿瘤最大径≥10 cm	肿瘤内有实性成分	肿瘤内有乳头	肿瘤内有血流信号	肿瘤表现为多房	CEA≥4.7 μg/L	CA125≥35.0 U/ml	CA724≥6.9 U/ml	CA199≥39.0 U/ml	DD2≥0.55 U/ml
MCA组	305	118 (37.8)	14 (4.6)	31 (10.2)	49 (16.1)	122 (40.0)	8 (2.6)	23 (7.5)	34 (11.1)	27 (8.9)	13 (4.3)
MBT组	79	55 (69.6) <sup>a</sup>	30 (38.0) <sup>a</sup>	26 (32.9) <sup>a</sup>	22 (27.8) <sup>a</sup>	59 (74.7) <sup>a</sup>	5 (6.3)	26 (32.9) <sup>a</sup>	11 (13.9)	23 (29.1) <sup>a</sup>	9 (11.4) <sup>a</sup>
MC组	30	21 (70.0) <sup>a</sup>	16 (53.3) <sup>a</sup>	6 (20.0)	8 (26.7)	18 (60.0)	11 (36.7) <sup>ab</sup>	19 (60.0) <sup>ab</sup>	14 (46.7) <sup>ab</sup>	13 (43.3) <sup>a</sup>	6 (20.0) <sup>a</sup>
$\chi^2$ 值		31.064	95.807	25.739	6.847	32.083	33.363	75.553	28.207	39.783	14.046
P值		<0.001	<0.001	<0.001	0.033	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.001

注:CEA=癌胚抗原,CA125=糖类抗原125,CA724=糖类抗原724,CA199=糖类抗原199,DD2=D-二聚体;<sup>a</sup>表示与MCA组比较P<0.05,<sup>b</sup>表示与MBT组比较P<0.05。

chinaXiv:202304.00976v1



有血流信号、表现为多房)及血清学指标( $CEA \geq 4.7 \mu g/L$ 、 $CA125 \geq 35.0 U/mL$ 、 $CA199 \geq 39.0 U/mL$ 、 $CA724 \geq 6.9 U/mL$ 、 $DD2 \geq 0.55 U/mL$ )为自变量进行多因素 Logistic 回归分析(自变量赋值:否=0,是=1),结果显示,MOT 患者卵巢肿瘤最大径 $\geq 10 cm$ ,肿瘤内有实性成分、乳头、血流信号,肿瘤表现为多房及 $CA125 \geq 35.0 U/ml$ 、 $CA199 \geq 39.0 U/ml$ 是 MOT 恶变的独立危险因素( $P<0.05$ ),见表 3。

2.4 B 超联合肿瘤标志物预测 MOT 恶变 ROC 曲线  
将 B 超(B 超表现:卵巢肿瘤最大径 $\geq 10 cm$ 、肿瘤内有实性成分、有乳头、有血流信号、表现为多房)联合肿瘤标志物(血清学指标: $CA125 \geq 35.0 U/ml$ 、 $CA199 \geq 39.0 U/ml$ )纳入预测模型绘制 MOT 恶变的 ROC 曲线,预测值  $Y = -3.556 + 0.666 \times \text{卵巢肿瘤最大径} \geq 10 cm + 2.289 \times \text{囊实性} + 0.842 \times \text{有乳头} + 0.828 \times \text{有血流信号} + 1.744 \times \text{多房} + 1.460 \times CA125 \geq 35.0 U/ml + 0.801 \times CA199 \geq 39.0 U/ml$ 。结果显示,B 超联合肿瘤标志物预测 MOT 恶变的 AUC 为 0.868[95%CI(0.825, 0.912)], $P<0.001$ ,最佳截断值为 0.354,灵敏度为 72.5%,特异度为 90.8%,见图 1。

3 讨论

MOT 为卵巢上皮性肿瘤常见的类型之一,根据病理类型及恶性程度可分为良性、交界性和恶性。MOT 具有异质性的特点<sup>[9]</sup>,良性、交界性、恶性三种成分可存在于同一肿瘤中,且 MCA 较卵巢浆液性肿瘤更易发展为卵巢恶性肿瘤<sup>[10]</sup>。与其他卵巢肿瘤不同的是,良性 MOT 破裂也可引起腹腔种植,形成腹膜假性黏液瘤。腹膜假性黏液瘤作为一种低度恶性肿瘤,预后较好,但易复发<sup>[11]</sup>。MOT 治疗方案以手术为主,根据患者的年龄、生育要求及病理分期决定手术方式。因 MOT 具有异质性的特点,术中快速病理的准确率往往较低。所以提高术前诊断效能对于医生的诊断及患者治疗方案的选择尤为重要。

国际卵巢肿瘤分析组织(International Ovarian of Tumor Analysis, IOTA)对于彩色多普勒鉴别良恶性卵巢肿瘤构建了简单规则模型(simple rules, SR)<sup>[12]</sup>,

模型中提出了卵巢恶性肿瘤的五大特征为不规则实性肿瘤、腹水、肿瘤内有至少 4 个乳头状结构、不规则的多房实性肿瘤且最大径 $\geq 10 cm$ 、有明显血流信号。该模型的提出大大提高了诊断效能。MORO 等<sup>[13]</sup>的研究也同样提出 MBT、MC 患者中 B 超表现为多房、具有实性成分明显高于 MCA 患者,在临床工作中需引起警惕。本研究结果显示,卵巢肿瘤最大径 $\geq 10 cm$ ,肿瘤内有实性成分、有乳头、有血流信号是 MOT 恶变的高危因素,与既往研究结果一致。

血清 CA125 目前广泛应用于卵巢癌的诊断、疗效评价、预后监测,其灵敏度较高,但在其他恶性肿瘤(如胃癌、肺癌等)或妇科良性疾病(如子宫内膜异位症)中也可表现出高水平,所以 CA125 对于诊断卵巢恶性肿瘤存在着特异度低的缺点<sup>[5-6]</sup>。本研究结果显示,MCA 组与 MC 组  $CEA \geq 4.7 \mu g/L$ 、 $CA125 \geq 35.0 U/mL$ 、 $CA199 \geq 39.0 U/mL$ 、 $CA724 \geq 6.9 U/mL$  比例比较,差异均有统计学意义( $P<0.001$ ),提示以上肿瘤指标升高在区分 MOT 良恶性时有一定作用,其中

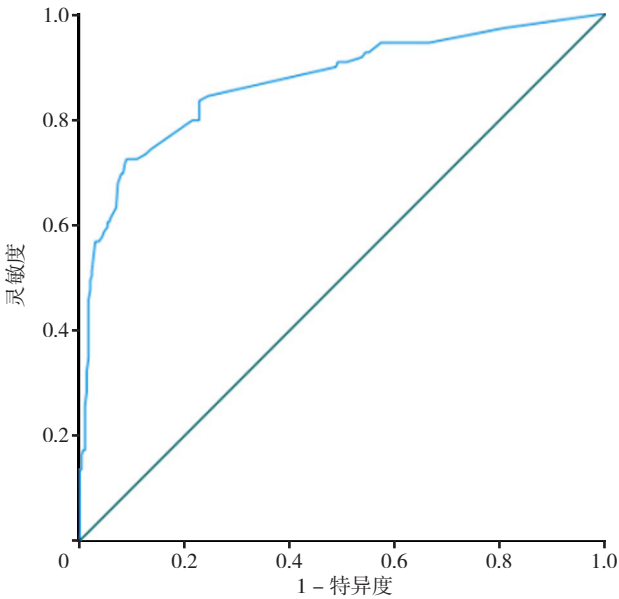


图 1 B 超联合肿瘤标志物预测 MOT 恶变 ROC 曲线

Figure 1 The ROC curve of the combination of B-ultrasound and tumor markers to predict malignant transformation of MOTs

表 3 MOT 恶变危险因素的多因素 Logistic 回归分析

Table 3 Multivariate Logistic regression analysis of the risk factors of malignant transformation of MOTs

自变量	$\beta$	SE	Wald $\chi^2$ 值	P 值	OR 值	95%CI
卵巢肿瘤最大径 $\geq 10 cm$	0.666	0.307	4.704	0.030	1.947	(1.066, 3.556)
肿瘤内有实性成分	2.289	0.404	32.045	<0.001	9.862	(4.465, 21.782)
肿瘤内有乳头	0.842	0.381	4.887	0.027	2.320	(1.100, 4.893)
肿瘤内有血流信号	0.828	0.372	4.954	0.026	2.289	(1.104, 4.747)
肿瘤表现为多房	1.744	0.324	29.053	<0.001	5.722	(3.034, 10.789)
$CA125 \geq 35.0 U/ml$	1.460	0.401	13.261	<0.001	4.307	(1.963, 9.452)
$CA199 \geq 39.0 U/ml$	0.801	0.394	4.138	0.042	2.227	(1.030, 4.816)

chinaXiv:202304.00976v1

CA125  $\geq$  35.0 U/ml、CA199  $\geq$  39.0 U/ml 是 MOT 恶变的独立高危因素 ( $P < 0.05$ )，但 CA125  $\geq$  35.0 U/ml 比例是在唯一在三组间两两比较差异均有统计学意义的指标 ( $P < 0.001$ )，且随着恶性程度的增加，CA125  $\geq$  35.0 U/ml 的患者比例增加。LERTKHACHONSUK 等<sup>[8]</sup>的研究报告中也指出术前血清 CA125、CA199、CEA 的升高是区分良性、交界性和恶性 MOT 的预测指标，其中 CA125 是最好的预测因子，其次是 CA199、CEA。人附睾蛋白 (human epididymis protein, HE4) 是一种新型肿瘤指标，最早在附睾上皮细胞内被发现，其在卵巢癌患者中高表达，目前也被广泛应用于卵巢癌的诊断，其灵敏度与 CA125 相当，但是特异性略强于 CA125<sup>[14]</sup>。已有多项研究表明 HE4 对于预测卵巢肿瘤的良恶性有着极高的诊断效能，且对于检测卵巢肿瘤复发的性能优于 CA125<sup>[15-16]</sup>。为弥补 CA125 特异性低的缺陷，基于患者血清 CA125、HE4 水平，通过对卵巢恶性肿瘤风险算法建立回归模型，即 ROMA 指数 (risk of ovarian malignancy algorithm, ROMA)，其对卵巢恶性肿瘤的诊断效能大大提高<sup>[17-18]</sup>。但由于本次研究临床资料中患者血清 HE4 水平残缺，HE4 未纳入本次研究中。

随着恶性肿瘤的进展，患者血清中 DD2 等促凝物质增多，发生深静脉血栓的风险显著增加<sup>[19-20]</sup>。肿瘤患者的凝血功能往往处于高凝状态，凝血功能的异常也可促进肿瘤的生长与侵袭，两者之间存在着相互作用<sup>[21]</sup>。本研究中，非良性 MOT 患者 DD2  $\geq$  0.55 U/ml 的比例明显大于良性 MOT 患者，但在 MBT、MC 患者之间无明显差异。

综上所述，卵巢肿瘤最大径  $\geq$  10 cm，B 超提示肿瘤内有实性成分、乳头、血流信号，肿瘤表现为多房及血清 CA125  $\geq$  35.0 U/ml、CA199  $\geq$  39.0 U/ml 是 MOT 恶变的高危因素，B 超联合肿瘤标志物评估 MOT 恶变的特异度高达 92%，而 CA125 水平升高对鉴别 MCA、MBT、MC 有一定价值。MOT 作为卵巢上皮性肿瘤的一种病理类型，其生物学行为、分子机制、预后等都与其他卵巢上皮性肿瘤不为相同。而目前 MOT 的诊疗方案都基于卵巢浆液性肿瘤进行制定，导致 MOT 患者的诊疗效率都较为低下。本研究选取 MOT 作为研究对象，利用 B 超联合肿瘤标志物术前鉴别 MOT 的良恶性，以弥补其因异质性导致术中快速病理准确率低的不足，为术者选择手术方式及后续治疗方案提供一定思路。

作者贡献：嵇梦颖提出主要研究目标，负责研究的构思与设计，研究的实施，撰写论文；李雨荆负责图、表的绘制与展示；陈醒负责数据的收集与整理及数据统计学分析；戴辉华、孙莹负责文章的质量控制与审查，对文章整体负责，监督管理。

本文无利益冲突。

## 参考文献

- [1] KURMAN R J. Who classification of tumours of female reproductive organs [M]. 4th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2014: 307.
- [2] YOSHIDA H, TANAKA H, TSUKADA T, et al. Diagnostic discordance in intraoperative frozen section diagnosis of ovarian tumors: a literature review and analysis of 871 cases treated at a Japanese cancer center [J]. Int J Surg Pathol, 2021, 29 (1): 30-38. DOI: 10.1177/1066896920960518.
- [3] GOLD P, FREEDMAN S O. Demonstration of tumor-specific antigens in human colonic carcinomata by immunological tolerance and absorption techniques [J]. J Exp Med, 1965, 121 (3): 439-462. DOI: 10.1084/jem.121.3.439.
- [4] HAO C, ZHANG G Q, ZHANG L J. Serum CEA levels in 49 different types of cancer and noncancer diseases [J]. Prog Mol Biol Transl Sci, 2019, 162: 213-227. DOI: 10.1016/bs.pmbts.2018.12.011.
- [5] ZHANG M H, CHENG S S, JIN Y, et al. Roles of CA125 in diagnosis, prediction, and oncogenesis of ovarian cancer [J]. Biochim Biophys Acta Rev Cancer, 2021, 1875 (2): 188503. DOI: 10.1016/j.bbcan.2021.188503.
- [6] ALI F T, SOLIMAN R M, HASSAN N S, et al. Sensitivity and specificity of microRNA-204, CA125, and CA19.9 as biomarkers for diagnosis of ovarian cancer [J]. PLoS One, 2022, 17 (8): e0272308. DOI: 10.1371/journal.pone.0272308.
- [7] LI M L, MEN X J, ZHANG X J. Diagnostic value of carbohydrate antigen 72-4 combined with carbohydrate antigen 15.3 in ovarian cancer, cervical cancer and endometrial cancer [J]. J BUON, 2020, 25 (4): 1918-1927.
- [8] LERTKHACHONSUK A A, BURANAWONGTRAKOON S, LEKSKUL N, et al. Serum CA19-9, CA-125 and CEA as tumor markers for mucinous ovarian tumors [J]. J Obstet Gynaecol Res, 2020, 46 (11): 2287-2291. DOI: 10.1111/jog.14427.
- [9] 许欣, 张春好. 卵巢上皮性癌起源的鉴定方法 [J]. 实用妇产科杂志, 2017, 33 (10): 747-750.
- [10] DAL MASO L, CANZONIERI V, TALAMINI R, et al. Origin of ovarian cancer from benign cysts [J]. Eur J Cancer Prev, 2001, 10 (2): 197-199. DOI: 10.1097/00008469-200104000-00016.
- [11] FONSECA C, CARVALHO S, CUNHA T M, et al. The many faces of pseudomyxoma peritonei: a radiological review based on 30 cases [J]. Radiol Bras, 2019, 52 (6): 372-377. DOI: 10.1590/0100-3984.2019.0044.
- [12] GIAMPAOLINO P, DELLA CORTE L, FORESTE V, et al. Unraveling a difficult diagnosis: the tricks for early recognition of ovarian cancer [J]. Minerva Med, 2019, 110 (4): 279-291. DOI: 10.23736/S0026-4806.19.06086-5.
- [13] MORO F, ZANNONI G F, ARCIUOLO D, et al. Imaging in gynecological disease (11): clinical and ultrasound features of mucinous ovarian tumors [J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2017, 50 (2): 261-270. DOI: 10.1002/uog.17222.
- [14] KIM B, PARK Y, KIM B, et al. Diagnostic performance of CA125, HE4, and risk of Ovarian Malignancy Algorithm for ovarian cancer [J]. J Clin Lab Anal, 2019, 33 (1): e22624.

DOI: 10.1002/jcla.22624.

- [ 15 ] SCALETTA G, PLOTTI F, LUVERO D, et al. The role of novel biomarker HE4 in the diagnosis, prognosis and follow-up of ovarian cancer: a systematic review [ J ] . Expert Rev Anticancer Ther, 2017, 17 ( 9 ) : 827-839. DOI: 10.1080/14737140.2017.1360138.
- [ 16 ] CAO H Y, YOU D, LAN Z, et al. Prognostic value of serum and tissue HE4 expression in ovarian cancer: a systematic review with meta-analysis of 90 studies [ J ] . Expert Rev Mol Diagn, 2018, 18 ( 4 ) : 371-383. DOI: 10.1080/14737159.2018.1457436.
- [ 17 ] DOCHEZ V, CAILLON H, VAUCEL E, et al. Biomarkers and algorithms for diagnosis of ovarian cancer: CA125, HE4, RMI and ROMA, a review [ J ] . J Ovarian Res, 2019, 12 ( 1 ) : 28. DOI: 10.1186/s13048-019-0503-7.
- [ 18 ] WANG H X, LIU P P, XU H, et al. Early diagnosis of ovarian cancer: serum HE4, CA125 and ROMA model [ J ] . Am J Transl Res, 2021, 13 ( 12 ) : 14141-14148.
- [ 19 ] WU J C, FU Z Y, LIU G Q, et al. Clinical significance of plasma D-dimer in ovarian cancer: a meta-analysis [ J ] . Medicine ( Baltimore ), 2017, 96 ( 25 ) : e7062. DOI: 10.1097/MD.00000000000007062.
- [ 20 ] CHEN L F, WANG X Y, SHU J, et al. Diagnostic value of serum D-dimer, CA125, and neutrophil-to-lymphocyte ratio in differentiating ovarian cancer and endometriosis [ J ] . Int J Gynaecol Obstet, 2019, 147 ( 2 ) : 212-218. DOI: 10.1002/ijgo.12949.
- [ 21 ] SWIER N, VERSTEEG H H. Reciprocal links between venous thromboembolism, coagulation factors and ovarian cancer progression [ J ] . Thromb Res, 2017, 150: 8-18. DOI: 10.1016/j.thromres.2016.12.002.

( 收稿日期: 2023-02-28; 修回日期: 2023-03-31 )

( 本文编辑: 康艳辉 )